

REV PORT PNEUMOL VIII (4): 341-349

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Carcinoma pulmonar de pequenas células

Quimioterapia como tratamento da doença disseminada primária e recidivante

Small cell lung cancer

Chemotherapy as treatment of primary and recurrent metastatic disease

FERNANDO JOSÉ BARATA

Assistente Hospitalar Graduado

Sector de Oncologia Pneumológica do Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar de Coimbra

RESUMO

O Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC) representa 17% a 25% de todos os cânceros do pulmão. Caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce e uma boa resposta à quimioterapia. Apesar da relativa quimiossensibilidade, da alta taxa de resposta e do prolongamento significativo da sobrevida em conjugação com a qualidade de vida, as longas sobrevidas e a cura são muito raras.

ABSTRACT

Small Cell Lung Cancer (SCLC) accounts for between 17% and 25% of all lung cancers. It's characterised by rapid tumor growth, early metastatic dissemination and important response to chemotherapy. SCLC has been shown relatively chemosensitive, high clinical response rates and a significant prolongation of median survival in conjunction with clear improvements in the quality of life. Long-term survival and cure are rares.

Recebido para publicação: 02.03.22

Aceite para publicação: 02.07.08

Se não tratado, o CPPC tem uma história natural curta, com uma sobrevida mediana de 5 semanas para a doença disseminada e de 12 semanas para a doença limitada. Este quadro tem sido substancialmente alterado com a terapêutica. Contudo, infelizmente, a sobrevida aos 5 anos é menor que os 10% para a doença limitada e de 1% a 2% para a doença disseminada.

No momento do diagnóstico, 60% a 70% dos doentes com CPPC têm doença disseminada e 30% a 40% doença limitada. Para os doentes com doença limitada a opção terapêutica recomendada é uma combinação quimioterapia + radioterapia. Para a doença disseminada a quimioterapia é a principal opção terapêutica.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII(4): 341-349

Palavras-chave: Carcinoma Pulmão Pequenas Células; Quimioterapia; Terapêutica de Manutenção; Metástases Cerebrais; Cancro do Pulmão no Idoso; Terapêutica de 2.ª linha.

Untreated SCLC is a lethal disease with the median survival of patients between 5 weeks in extensive stage and 12 weeks in limited stage. With active treatment the median survival is dramatically improved. The average survival at five years is 10% for limited stage and 1% for extensive stage.

For Limited Stage Disease (60% to 70% SCLC) the main option therapeutic is chemotherapy and radiotherapy. For Extensive Stage Disease (30% to 40% SCLC) chemotherapy is the therapeutic.

In this article we give a review of some questions and answers that show a significant survival benefit of chemotherapy in extensive stage SCLC.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII(4): 341-349

Key-words: Small Cell Lung Cancer; Chemotherapy; Extensive Disease; Maintenance therapy; Elderly Lung Cancer; Brain Metastases Second-line Treatment.

O Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC) representa 17% a 25% de todos os cancros do pulmão^{5,14}. Caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce e uma boa resposta à quimioterapia. Apesar da relativa quimiossensibilidade, da alta taxa de resposta e do prolongamento significativo da sobrevida em conjugação com a qualidade de vida, as longas sobrevidas e a cura são muito raras^{16,36}.

Se não tratado, o CPPC tem uma história natural curta, com uma sobrevida mediana de 5 semanas para a doença disseminada e de 12 semanas para a doença limitada. Este quadro tem sido substancialmente alterado com a terapêutica. Contudo, infelizmente, a sobrevida aos 5 anos é menor que os 10% para a doença limitada e de 1% a 2% para a doença disseminada^{14,16}.

No momento do diagnóstico, 60% a 70% dos doentes com CPPC têm doença disseminada e 30% a 40% doença limitada⁵. Para os doentes com doença limitada a opção terapêutica recomendada é uma

combinação quimioterapia + radioterapia. Para a doença disseminada a quimioterapia é a principal opção terapêutica^{5,14,16}.

Neste artigo abordamos algumas das questões relacionadas com a quimioterapia como a principal opção terapêutica para a doença disseminada. Iremos rever quinze questões e suas actuais respostas.

1) Quimioterapia com um fármaco ou uma combinação de fármacos?

Entre 1970 e 1990, avaliaram-se, em 141 estudos, 57 fármacos procurando saber quais os que apresentavam taxas de resposta em monoterapia superior a 20%. Onze fármacos revelaram actividade – cisplatínio, carboplatínio, ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido, epirubicina, vincristina, vindesina, ifosfamida, teniposídeo e nimustina. Uma terapêutica com um fármaco isolado está raramente indicado¹¹. Dois estudos

randomizados confirmaram claramente a superioridade da terapêutica de combinação traduzido numa melhoria significativa da taxa de resposta, sobrevida e numa menor toxicidade²⁶. Assim, um doente com CPPC metastático deve ser um candidato primário a uma terapêutica de combinação.

2) Qual a quimioterapia de combinação standard?

Durante os anos 80, a combinação ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (CAV) foi o regime mais utilizado em todo o mundo. Dois outros regimes também largamente utilizados foram CAVE (CAV com etoposido) e CEV (ciclofosfamida, etoposido e vincristina). A taxa de resposta mediana é de 52% e a sobrevida mediana cifrou-se nos 8 meses⁷.

Vários estudos de fase II sugeriam que a combinação etoposido e cisplatínio (EP) conduzia a taxas de resposta tão elevadas como 88% com sobrevidas de 9 meses em doentes com CPPC metastizado. Dois estudos randomizados realizados em doentes com doença disseminada não mostraram diferenças na taxa de resposta e na sobrevida entre estes regimes (CAV *vs* EP)¹¹.

Há pelo menos quatro estudos avaliando a combinação cisplatínio, etoposido e ifosfamida. A taxa de resposta objectiva situou-se entre os 74% e os 100% com uma taxa de resposta completa de 27% a 43%. A sobrevida mediana foi de 10 a 12 meses. Um estudo randomizado de EP *versus* VIP (VP-16, outro nome para etoposido, + ifosfamida e platínio) demonstrou melhor sobrevida mediana aos 2 anos para VIP (13% *vs* 5% de EP)^{9,10}.

Consensualmente continuam a ser estes (CAV, EP, VIP) os regimes mais recomendados para utilização, em primeira linha, na prática clínica diária.

3) Quimioterapia de combinação com «novos fármacos»?

Nos anos 90, novos fármacos – docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, topotecan e irinotecan

– mostraram significativa actividade no cancro do pulmão, quer em primeira linha, quer em segunda linha⁸.

Topotecan utilizado isoladamente mostrou uma taxa de resposta isolada de 39 %, uma sobrevida mediana de 10 meses e uma sobrevida ao ano de 39 %. Observou-se uma toxicidade hematológica inicial importante que diminuiu significativamente quando se utilizaram factores de crescimento. Decorrem vários estudos com uma quimioterapia de combinação com topotecan e paclitaxel ou carboplatínio ou etoposido¹.

Encontram-se publicados cinco estudos de fase II combinando paclitaxel, carboplatínio ou cisplatínio e etoposido. Um total de 149 doentes foram avaliados. A taxa de resposta objectiva foi de 65% a 100% com uma taxa de resposta completa de 12% a 25% e uma sobrevida ao ano de 40%. Gemcitabina em dois estudos mostraram uma taxa de resposta completa de 27% com uma sobrevida mediana de 12 meses^{19,20}.

Em resumo, em doentes com CPPC, doença disseminada, vários destes novos fármacos mostraram taxas de resposta objectiva de 20 % a 40 % em monoterapia e de 60 % a 90 % em combinação. Decorrem múltiplos trabalhos de fase III, procurando posicionar estes fármacos.

4) Quimioterapia de combinação com 4 fármacos ou 3 fármacos?

A junção de cisplatínio à combinação ciclofosfamida, doxorubicina e etoposido aumenta a toxicidade, sem vantagens na sobrevida mediana. Também uma abordagem terapêutica alternando CAVE (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e etoposido) com PE (cisplatínio e etoposido) não mostra vantagens em termos da sobrevida mediana^{5,21}. De momento, um regime terapêutico com quatro fármacos não é recomendado no CPPC, doença disseminada.

5) Quimioterapia de combinação com carboplatínio ou cisplatínio?

Carboplatínio difere do cisplatínio basicamente no perfil de toxicidade. A mielosupressão, especialmente

a trombocitopenia, é dose-limitante e mais marcada do que com cisplatínio. Contudo, o carboplatínio está substancialmente associado a menos nefrotoxicidade, náuseas, ototoxicidade e neurotoxicidade³⁵. Um estudo randomizado, fase III, comparando ECb (etoposido + carboplatínio) *versus* EP (etoposido + cisplatínio) não mostrou diferenças na taxa de resposta (86 % *vs* 76 % na doença limitada, 67 % *vs* 60 % na doença disseminada) ou na sobrevida mediana (11.8 *vs* 12.5 meses)². Com eficácia e sobrevida semelhantes, a toxicidade com carboplatínio é significativamente menor pelo que o seu uso é recomendado no tratamento do CPPC.

6) Qual a influência das comorbilidades na quimioterapia para o CPPC?

Associado aos hábitos tabágicos marcados, estes doentes apresentam muitas vezes patologias simultâneas, como a bronquite crónica obstrutiva, doenças cerebrovasculares e cardiovasculares^{14,37}. Numa revisão retrospectiva, em doentes com CPPC, Findlay detectou 24 % com doença cardíaca isquémica, 18 % com doença pulmonar obstrutiva crónica e 12,5 % com outras neoplasias^{12,36}. Entre nós, igualmente outras patologias são frequentemente relatadas, como a diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial, a insuficiência hepática.

Nestes doentes recomenda-se hoje, para além duma cuidadosa avaliação das patologias associadas e seu controlo, uma adaptação da terapêutica a essas comorbilidades.

7) Qual o risco de mortalidade relacionado com a quimioterapia?

Nestes doentes, aos regimes de poliquimioterapia agressiva está associado um risco aumentado de complicações. Várias análises retrospectivas têm procurado identificar quais os doentes em maior risco de mortalidade relacionada com a terapêutica.

Morittu identificou uma taxa de mortalidade precoce de 12 % em 610 doentes tratados com ciclofos-

famida, etoposido e vincristina. Estes doentes apresentavam um baixo *performance status*, hepatomegália, hipoalbuminémia e elevação da fosfatase alcalina e da ureia³⁰.

Radford identificou um baixo *performance status*, idade superior a 50 anos e uma poliquimioterapia com três ou mais fármacos como associados a uma maior toxicidade e mortalidade relacionada com a terapêutica⁵.

Também Lassen identificou que doentes com um *performance status* de 3 ou 4, com mais de 65 anos, uma LDH duas vezes superior ao normal estavam associados a uma mortalidade de 33 % nas 4 semanas iniciais de uma poliquimioterapia¹⁶.

Certas características clínicas tais como um *performance status* ≥ 3 , em especial num doente idoso com comorbilidades e uma LDH elevada, associam-se a um risco significativo de mortalidade relacionada com a poliquimioterapia habitual.

8) Qual o papel da terapêutica de manutenção?

Vários estudos têm procurado determinar se o prolongamento da quimioterapia se associa a um aumento da sobrevida. Numa análise de 13 estudos randomizados, incluindo doentes com doença limitada e disseminada, apenas um mostrou vantagem da terapêutica de manutenção com tradução na sobrevida; em seis estudos não se demonstrou vantagem em manter a terapêutica; em cinco estudos foram detectadas pequenas diferenças em determinados subgrupos; num último estudo registou-se mesmo uma sobrevida mais curta no grupo de doentes que fez terapêutica de manutenção^{7,13}.

Num estudo de 577 doentes com doença disseminada, 86 registaram resposta completa após uma poliquimioterapia (CAV ou CAV alternando com etoposido+ hexametilaminas+ metotrexato). Foram então randomizados para observação *versus* continuação da terapêutica de indução. Todos receberam também radioterapia cerebral profilática. A terapêutica de manutenção não resultou num significativo aumento da sobrevida¹³.

Noutro estudo, igualmente em doença disseminada, em 61 doentes registou-se uma resposta completa após poliquimioterapia com CAV. Randomizados para observação *versus* terapêutica de manutenção, a diferença na sobrevida mostrou-se estatisticamente significativa (8,5 *versus* 12 meses, $p=0.006$).

Um último estudo, em doença disseminada, após quatro ciclos de cisplatínio + etoposido, os doentes com resposta foram randomizados para observação *versus* quatro ciclos de topotecan. Embora a sobrevida sem progressão seja significativamente superior nos doentes randomizados para topotecan, não se registou diferenças na sobrevida global³².

Em conclusão, até ao momento, a terapêutica de manutenção não é recomendada no carcinoma pulmonar de pequenas células, doença disseminada.

9) Qual a toxicidade da poliquimioterapia?

Todos os regimes terapêuticos associam toxicidade. A toxicidade mais comum é a mielossupressão que em grau 3 e 4, ocorre em 25 % a 30 % dos doentes com CPPC, doença disseminada. Contudo, infecções com cultura positiva desenvolvem-se em menos de 5 % dos doentes e infecções fatais em cerca de 2 %. O regime CAV está habitualmente associado e uma maior neutropenia *versus* o regime EP. É recomendado que os factores de crescimento sejam administrados criteriosamente e apenas quando recomendados. Também uma antibióterapia profiláctica não reduz os episódios de febre associados à neutropenia^{16,40}.

É variável a incidência de efeitos secundários gastrointestinais, embora náuseas, vômitos, mucosite e esofagite sejam habituais, em especial com o regime EP. Os novos antagonistas 5-HT podem minimizar e melhorar alguns destes efeitos.

A neurotoxicidade é pouco comum com os regimes de poliquimioterapia mais comuns. Com o recurso aos novos fármacos, esta toxicidade tenderá a tornar-se mais evidente⁸. Também complicações tardias como fibrose pulmonar, arritmia cardíaca ou segundas neoplasias são raridades a que não é estranha a curta sobrevida global destes doentes.

10) Qual a melhor terapêutica para as metástases cerebrais?

No momento do diagnóstico 10 % de todos os doentes com CPPC apresentam metástases cerebrais. Durante o curso da doença 30 % a 40 % desenvolvem metástases cerebrais e em 15 % o cérebro é o único local de metastização. O tratamento standard é a radioterapia cerebral total com benefício demonstrado na taxa de resposta, sobrevida e qualidade de vida²⁸.

Sendo a metastização cerebral uma marca da disseminação sistémica da doença, é lógico pensar na quimioterapia para esta indicação. Um estudo da EORTC comparando teniposídeo isolado ou este combinado com a radioterapia cerebral mostrou, em 120 doentes, uma vantagem na taxa de resposta e no tempo para a progressão para a terapêutica combinada mas sem diferença na sobrevida global. Também o topotecan demonstrou possuir uma elevada capacidade de penetração a nível cerebral^{14,23}. Estudos preliminares deste fármaco associado à radioterapia parecem confirmar um aumento significativo nas taxas de resposta e na sobrevida global.

11) Justifica-se intensificar as doses na doença disseminada?

Têm sido vários os estudos procurando avaliar da intensificação das doses terapêuticas na doença disseminada. Primeira referência a um estudo no qual os doentes eram randomizados para o regime CAV em altas doses *versus* CAV em dose-standard. Embora a taxa de remissão completa fosse mais elevada no braço da dose elevada (22 % *vs* 12 %, $p<0.05$), a taxa de resposta objectiva e a sobrevida mediana não foi significativamente diferente entre os dois braços³⁶.

Mais recentemente foi comparado EP em doses standard *vs* em doses elevadas. O grau de mielossupressão foi duas vezes mais elevado na dose mais alta. Para além disso não se encontrou diferença significativa na taxa de resposta (85 % *vs* 81 %), na percentagem de sobrevida ao ano (50 % *vs* 46 %), na sobrevida mediana (12 *vs* 11 meses)^{5,14}.

Seis outros estudos, fase III randomizados, com ou sem factores de crescimento, voltaram a não demonstrar vantagem na intensificação de dose. Para além disso, praticamente todos associaram à intensificação das doses uma maior toxicidade, uma maior necessidade de reduções e adiamentos^{21,32}.

É seguro concluir que a intensificação de dose não é recomendada no carcinoma pulmonar de pequenas células, doença disseminada.

12) Quando fazer e que terapêutica para uma segunda linha?

O prognóstico de uma terapêutica de segunda linha depende da resposta à terapêutica de primeira linha. Os doentes com progressão clínica dentro de um período de 3 meses após o tratamento de primeira linha são classificados como ‘doentes refractários’. Os doentes com progressão após um período superior a 3 meses desde a data duma resposta objectiva a uma primeira linha são classificados como ‘doentes resistentes’. Os doentes resistentes mostram um melhor prognóstico com uma terapêutica de segunda linha que os doentes refractários^{6,14}.

Globalmente uma resposta objectiva de 27 % é atingida com EP em segunda linha após CAV em primeira linha. O inverso, com EP em primeira linha e CAV em segunda linha apenas se atinge uma resposta objectiva de 9 %, definitivamente uma sequência de tratamento não indicada⁶.

Topotecano e irinotecano têm demonstrado actividade em segunda linha. Com topotecano e irinotecano estão descritas taxas de resposta, respectivamente de 35,3 % e 37,8 % para os doentes ‘resistentes’ e 3,7 % e 6,4 % para os ‘refractários’. Também os taxanos têm provado actividade em segunda linha. A combinação de paclitaxel + carboplatínio produz taxa de resposta de 73,5 % e sobrevida ao ano de 9 % em doentes refractários ao esquema CAV^{5,17}.

Recentemente foi publicado um importante estudo de fase III, randomizado, comparando topotecano isoladamente *versus* CAV em segunda linha de doentes ‘resistentes’. A taxa de resposta e a sobrevida mediana foram semelhantes, contudo uma

maior proporção de doentes manifestaram uma menor toxicidade e uma melhoria significativa na qualidade de vida com topotecano, pelo que este fármaco foi aprovado pela FDA para o tratamento em segunda linha do CPPC, doença disseminada¹.

13) Qual o papel da radioterapia torácica na doença disseminada?

Nos anos 70 e 80 realizaram-se vários estudos randomizados procurando saber da importância da radioterapia torácica, com intenção curativa, na doença disseminada. Concluiu-se pela não inclusão da radioterapia na abordagem destes doentes³⁹.

Recentemente Jeremic e colaboradores reexaminaram o papel da radioterapia torácica no CPPC, doença disseminada. Neste estudo foram tratados 210 doentes com três ciclos EP. Os doentes com resposta completa à distância e resposta objectiva local eram randomizados para mais 4 ciclos *versus* radioterapia torácica concomitante com quimioterapia. Um total de 109 doentes foram randomizados. Todos estes doentes receberam radioterapia cerebral profilática. A sobrevida mediana foi de 17 meses para o grupo que fez RT+QT *versus* 11 meses para o grupo que fez QT apenas. A taxa de sobrevida aos 5 anos foi respectivamente de 9 % e 4 % ($p=0.04$)¹⁴.

Embora estes resultados possam sugerir, para estes doentes, vantagem em associar RT+QT, o pequeno número de doentes neste único estudo aconselham-nos a aguardarmos mais estudos.

14) Que tratamento para o idoso com CPPC-doença disseminada?

Mais de metade dos doentes com CP tem mais de 60 anos à data de diagnóstico e cerca de um terço tem 70 anos ou mais. A presença de várias comorbilidades e a baixa reserva funcional deste grupo etário com a consequente possibilidade de alteração da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos antineoplásicos pode levar a toxicidade não previsível à quimioterapia^{3,33}.

A maioria destes doentes são habitualmente excluídos dos ensaios clínicos. Dois estudos retrospectivos procuram responder se haverá benefício em tratá-los. Shepard e col. avaliaram 123 doentes com mais de 70 anos e CPPC. Oitenta e dois destes foram tratados com uma poliquimioterapia. Em 50% houve necessidade de redução das doses por mielotoxicidade e grave intolerância gastrointestinal. A sobrevida mediana foi de 11 meses. Por sua vez Dajczman publicou um estudo de 312 doentes, dos quais 81 tinham mais de 70 anos. Nem a taxa de resposta, nem a sobrevida foi diferente quando comparamos os mais velhos com os mais novos^{4,14,33}.

O etoposido oral, como fármaco isolado, foi nos anos oitenta largamente recomendado e utilizado como paliativo no doente idoso. Mais recentemente, dois estudos randomizados demonstraram um benefício significativo na sobrevida mediana dos doentes tratados com uma poliquimioterapia endovenosa *versus* o etoposido oral, pelo que é hoje recomendado que mesmo no doente idoso uma poliquimioterapia clássica será a opção inicial³³.

15) Qual a influência da quimioterapia na qualidade de vida?

Apesar de todos os avanços na terapêutica, o CPPC é raramente curável. Um crescente e consensual interesse tem sido dado à qualidade de vida destes doentes, definido nas suas duas vertentes e objetivos – a capacidade de realizar as actividades diárias, o que reflecte o bem-estar físico, psicológico e social, e a satisfação com os níveis de funcionamento e controlo da doença e/ou dos sintomas relacionados com o tratamento^{14,37}.

O resultado da maioria dos estudos avaliando diferentes esquemas de poliquimioterapia na doença disseminada apontam para uma melhoria sintomática global com a terapêutica^{5,16}.

Parece constatar-se que: *a)* há uma boa correlação entre a qualidade de vida, o tamanho do tumor e a resposta tumoral; *b)* o tratamento de manutenção após 4-6 ciclos, tem um efeito muito limitado na melhoria da qualidade de vida; *c)* escassas diferen-

ças existem quando avaliamos um esquema CAV *versus* EP; *d)* a intensificação de dose se associa a uma degradação da qualidade de vida; *e)* esquemas no idoso com etoposido oral *versus* um esquema clássico, mostraram melhores parâmetros de qualidade para o esquema clássico; *f)* os novos fármacos mantêm globalmente uma boa qualidade de vida.

CONCLUSÕES

Algumas outras questões ficaram por responder. Vários estudos continuam a realizar-se, um pouco por todo o lado, na procura da melhor abordagem terapêutica para o doente com carcinoma do pulmão de pequenas células – doença disseminada.

Ficam algumas reflexões: 1) Um doente com CPPC metastático é um candidato primário a uma terapêutica de combinação e não a uma monoterapia. 2) O regime mundial mais largamente utilizado na doença disseminada consiste de platínio/etoposídeo com uma taxa de resposta completa de 20 %, uma sobrevida mediana de 7 meses, escassa toxicidade e uma sobrevida de 2 % aos 5 anos. 3) Sobre outros fármacos decorrem múltiplos estudos procurando melhorar não só as taxas de resposta, mas especialmente a sobrevida e a qualidade de vida destes doentes. 4) De momento, um regime terapêutico com quatro fármacos não é recomendado no CPPC, doença disseminada. 5) Com eficácia e sobrevida semelhante, a toxicidade com carboplatínio é significativamente menor, pelo que o seu uso é recomendado no tratamento do CPPC, doença disseminada. 6) Sendo doentes com significativas comorbilidades recomenda-se hoje, para além duma cuidadosa avaliação e controlo, uma adaptação da terapêutica a essas comorbilidades. 7) Existe uma não desprezível toxicidade relacionada com a terapêutica, em especial em doentes com maus factores de prognóstico. 8) No CPPC, doença disseminada não é recomendada qualquer terapêutica de manutenção, bem como qualquer intensificação de dose. 9) O tratamento para o doente com metástases cerebrais é a radioterapia cerebral total com benefício demonstrado na taxa de resposta, sobrevida e qualidade de vida. Novos

fármacos, a associar à Radioterapia, encontram-se em estudo. 10) Baseado numa menor toxicidade e numa melhoria significativa na qualidade de vida, o topotecano foi aprovado pela FDA para o tratamento em segunda linha do CPPC, doença disseminada. 11) Mesmo no doente idoso, uma poliquimioterapia clássica será a opção inicial. 12) Quer em primeira linha, quer em segunda linha, cada vez mais a qualidade de vida é uma preocupação constante e crescente nestes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. ARDIZZONI A, HANSEN H *et al* – Topotecan, a new active drug in second line treatment of small cell lung cancer – a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2090-2096
2. BAJORIN DF, SAROSDY *et al* – Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:598-606
3. CLAMOM GH, AUDEH MW *et al* – Small cell lung cancer in elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 30:299-303
4. DEPPERMAN KM – Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33:S115-S120.
5. DEVORE RF, JOHNSON DH – Chemotherapy for small Cell Lung Cancer in *Lung Cancer* – Lippincott Williams and Wilkins, 2000;58:922-939
6. EBI NK, HOJO F *et al* – Second line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;27:166-171
7. ETTINGER DS, FINKELSTEIN DM *et al* – A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 230-240.
8. ETTINGER DS – Evaluation of new drugs in untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8: 374-380
9. EVANS W, SHEPHERD *et al* – VP-16 and cisplatin as first line therapy for extensive small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477
10. EVANS W, SHEPHERD *et al* – VP-16, ifosfamide and cisplatin for extensive small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:299-303
11. EUROPEAN LUNG CANCER WORKING PARTY – MASCAUX C, PAESMAN M *et al* – A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30:23-36
12. FINDLAY MP, GRIFFIN AM *et al* – Retrospective review of chemotherapy for small cell lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1991;27:1597-1601
13. GIACCONE G, DALESIO O *et al* – Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long term results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1230-1240.
14. GILLENWATER HH, SOCINSKI MA – Extensive Stage Small Cell Lung Cancer – in *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer* – 2001, 360-375
15. GIRLING DJ. – Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. A stopped multicentre randomized trial – *Lancet* 1996; 348: 563-566
16. IHDE DC – Small cell lung cancer state of the art therapy. *Chest* 1995; 107: 243-248.
17. JETT J, DAY R *et al* – Topotecan and paclitaxel in extensive small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18: 13A
18. JOHNSON DH, EINHORN LH *et al* – A randomized comparison of high-dose versus conventional dose for extensive stage small cell lung cancer: a phase III trial of Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5: 1731-1738
19. JOHNSON DH – Investigation of new agents in small cell lung cancer. *Chest* 1993;103:423S
20. KELLY K. – New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 152-162.
21. KLASA RJ, MURRAY N *et al* – Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508
22. KOSMAS C *et al* – Phase II study of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin as second line treatment in relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 119-126
23. KRISTENSEN AS, HANSEN HH *et al* – Systemic chemotherapy of brain metastases of small cell lung cancer – a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1498-1502.
24. LOEHRER PJ, ANSARI R *et al* – Cisplatin plus etoposide with or without ifosfamide in extensive small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594-2599
25. LOEHRER PJ, RYNARD S *et al* – Etoposide, ifosfamide and cisplatin in extensive small cell lung cancer. *Cancer* 1992;69:669-673
26. LOWENBRAUN S, BARTOLUCCI A *et al* – The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979; 44:406-413
27. MURRAY N, LIVINGSTON RB *et al* – Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive stage small cell lung cancer. Na intergroup study of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and

- SouthWest Oncology Group. J Clin Oncol 1999;17:2300-2308
28. NUSSBAUM ES, DJALILIAN HR *et al* – Brain metastases. Histology, multiplicity, survival. Cancer, 1996;78:1781-1788
29. POSTMUS PE, SCAGLIOTTI G *et al* – Standart versus alternating non-cross resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: na EORTC phase III trial. Eur J Cancer 1996; 32 A: 1498-1503
30. ROTH BJ, JOHNSON DH *et al* – Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the South-Eastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10:282-291
31. SCULIER JP, PAESMAN M *et al* – Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small cell lung cancer. J Clin Oncol 1996;14:2337-2344
32. SCULIER JP, BERGHMANS T *et al* – Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer - a critical review. Lung Cancer 1998;19:141-151
33. SHEPHERD FA, BEZJAK *et al* – Treatment of small cell lung cancer in elderly patient. In: Pass H et col, editors. Lung Cancer. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
34. SKARLOS CV, SAMANTAS E *et al* – Randomized comparison os etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. Ann Oncol 1994; 5:601-607
35. SMITH IE, PERREN TJ *et al* – Carboplatin, etoposide and ifosfamide as intensive chemotherapy for small cell lung cancer. J Clin Oncol 1990;8:899-905.
36. SHUETTE W- Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. Lung Cancer 2001; 33 (Supl 1):S99-S107
37. SPIROS, SOUHAMI R *et al* – Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign Trial. Br J Cancer 1989;59:578-583.
38. URBAN T, BALEYTE T *et al* – Standart combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. Lung Cancer 1999;25: 105-113
39. WILLIAMS C, ALEXANDER M *et al* – Role of Radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of lung: a randomized study. Cancer Treat Resp 1977;61:1427-1431
40. WOLF M. – Dose intensive chemotherapy in small cell lung cancer. Lung Cancer 2001; 33: S125-135